

und die elektronenmikroskopischen Aufnahmen erfolgten mit dem Instrument der Firma TRÜB-TÄUBER AG., Zürich.

K. WUHRMANN, A. HEUBERGER  
und K. MÜHLETHALER

Eidg. Materialprüfungsanstalt St. Gallen und Institut für allgem. Botanik der ETH., Zürich, den 16. Februar 1946.

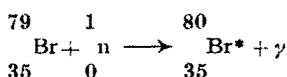
### Summary

Treating natural cellulose fibres with ultrasonic waves, fine fibrils split off, which easily can be studied with the electronmicroscope. Bundles of cellulose-molecules with various diameters, very frequently 60–70 Å wide, are found. Their length seems not to be limited within the fibres.

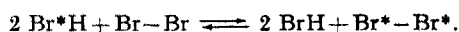
## Étude du métabolisme d'un œstrogène par la méthode des indicateurs radioactifs

On sait que de nombreux dérivés du triphényléthylène possèdent une activité œstrogène prononcée<sup>1</sup>, pouvant atteindre de très longues durées pour des doses adéquates. Nous nous sommes intéressés à un corps de cette série, l' $\alpha$ -bromotriphényléthylène  $C_6H_5$ ,  $2C=C(Br)C_6H_5$ , que nous avons marqué avec du brome radioactif, afin de pouvoir suivre son métabolisme et rechercher les causes de la longue durée de son action. L'activité physiologique de ce composé a été soigneusement déterminée au préalable dans ce laboratoire par Mlle CORRE: la dose minimale faisant apparaître les symptômes cellulaires de l'œstrus chez la souris castrée est de l'ordre de 10  $\gamma$ , mais des doses dix fois moindres sont encore capables d'agir chez quelques individus. Une injection unique de 1 mg suffit, en tout cas, à entretenir l'œstrus pendant plus de trois semaines<sup>2</sup>.

Le bromotriphényléthylène radioactif a été préparé à partir du bromure d'éthyle (3 kg) irradié avec le cyclotron de M. le Professeur JOLIOU au Collège de France, par des neutrons lents qui induisent la réaction nucléaire suivante, du type (n,  $\gamma$ ):



Les 2 radiobromes de périodes respectives 4,54 et 36 heures, ainsi libérés sous forme d'ions  $Br^-$  par effet Szilard, sont extraits au moyen d'une solution aqueuse très diluée d'acide bromhydrique (20 cm<sup>3</sup>), puis transformés en brome moléculaire par addition d'une goutte de brome selon la réaction d'échange:



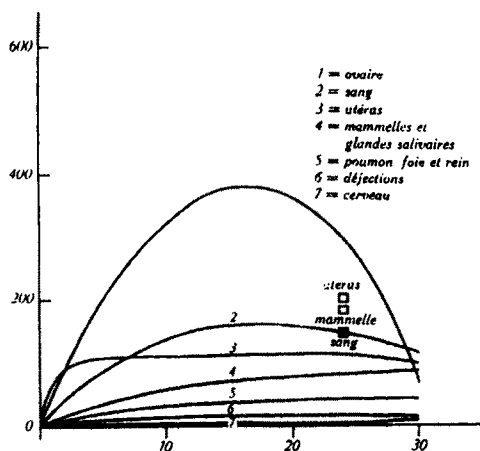
Il suffit ensuite de traiter par le chloroforme (2 cm<sup>3</sup>), pour rassembler tout le radioélément en une solution qui sert telle quelle à bromer le triphényléthylène (5 à 10 mg). Après évaporation du solvant, et lavage du précipité à l'alcool à 60° C (1 cm<sup>3</sup>) on obtient des échantillons de produit dont l'activité, mesurée au compteur

de Geiger-Müller, varie entre 100 000 et 500 000 coups au mg et par minute. Il suffit ensuite de dissoudre la préparation dans l'huile d'olive (0,2 cm<sup>3</sup>) et d'injecter cette solution par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale. Plusieurs lots de 4 ou 5 souris (lignée R III de l'Institut du Radium) ont été utilisés. Aux intervalles de 2, 12, 24, 36 et 48 heures après l'injection, les animaux étaient décapités et saignés aussi complètement que possible. Les organes étaient prélevés, pesés (on en prend entre 50 et 100 mg afin d'éviter des différences d'absorption d'une mesure à l'autre), étalés sur lame mince d'aluminium. De la comparaison des radioactivités mesurées au compteur avec celle d'un étalon de bromotriphényléthylène, on déduit la teneur en œstrogène des divers organes étudiés. Les courbes ci-dessous donnent la variation de cette teneur en fonction du temps (fig. 1 et 2).

La concentration dans le sang, qui renseigne sur la vitesse d'absorption et de diffusion de la substance dans l'organisme sera utilisée comme élément de comparaison. Quant à la teneur de chaque organe, elle résulte de la composition de 2 phénomènes: fixation et élimination. Si cette teneur dépasse celle du sang, il y a affinité particulière de l'œstrogène pour l'organe; dans le cas contraire, il y a soit élimination rapide, soit manque d'affinité.

Les résultats obtenus diffèrent selon le sexe des animaux:

<sup>10</sup> Femelles. Par voie intrapéritonéale, l'absorption et la diffusion dans le sang sont beaucoup plus rapides



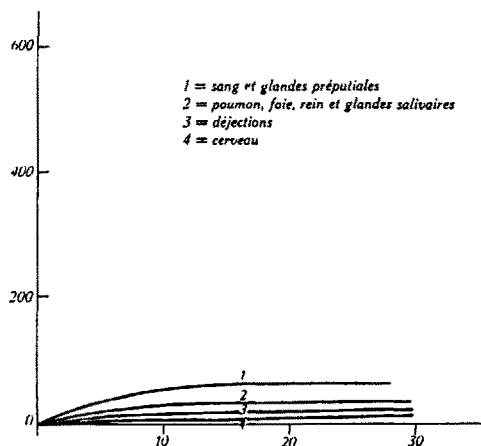
La fig. 1 représente la variation de la concentration du bromure de triphényléthylène dans chaque organe en fonction du temps. Les concentrations sont exprimées en  $\gamma$  par gramme d'organe. Les temps sont exprimés en heures. Toutes les courbes sont relatives à des souris femelles ayant subi des injections intrapéritonéales de 5 mg de produit. (Elles se rapportent à des moyennes effectuées sur 6 animaux qui n'étaient pas en période d'œstrus au moment de l'injection.) Les symboles  $\square$  se rapportent à une souris qui était en état d'œstrus au moment de l'injection.

que ne le laissent prévoir les dimensions de la molécule, et après 4 heures, la concentration atteint déjà 80  $\gamma$  par g de sang. Pour l'ovaire, on enregistre un taux en œstrogène dépassant ceux de tous les autres organes examinés, et qui atteint son maximum vers la 20e heure, puis décroît et devient faible au bout de 48 heures. En ce qui concerne les récepteurs hormonaux, la teneur des mamelles croît lentement mais régulièrement, alors que celle de l'utérus augmente très rapidement, puis demeure à peu près constante jusqu'à la fin

<sup>1</sup> ROBSON et SCHÖNBERG, Nature 140, 995 (1937). - ROBSON, SCHÖNBERG et TADROS, Nature 150, 22 (1942). - LACASSAGNE, BUU-HOI, CORRE, LECOCQ et ROYER, Exper. 2, 70 (1946).

<sup>2</sup> L'exaltation du pouvoir œstrogène, correspondant au passage du triphényléthylène à son dérivé bromé, est remarquablement parallèle aux différences de répartition des densités électroniques dans les 2 corps, différences que la méthode des diagrammes moléculaires permet de calculer.

des expériences; cet organe accumule donc facilement l'œstrogène, et ne l'élimine par la suite qu'avec lenteur. La glande salivaire est également riche en œstrogène, ce qui correspond aux constatations faites par l'un de nous sur les relations de cette glande avec l'activité sexuelle chez la souris<sup>1</sup>. On constate enfin une élimination nette par le foie et les reins, et plus faible par les fèces. Les signes vaginaux de l'œstrus, qui commencent à apparaître vers la 48<sup>e</sup> heure, correspondent sur les courbes à une faible concentration de l'œstrogène dans l'ovaire, à une quasi saturation de l'utérus, et à une



La fig. 2 représente avec les mêmes échelles, les mêmes phénomènes dans le cas de souris mâles ayant subi des injections sous-cutanées de 5 mg du même produit.

montée du taux dans les mamelles sans que nous puissions savoir si le maximum est atteint au bout de ce temps<sup>2</sup>. Chez un animal qui se trouvait déjà en œstrus spontané au moment de l'injection, la teneur du sang n'a pas varié, mais celles de l'utérus, de la mamelle et de l'ovaire sont beaucoup plus élevées que chez les autres.

<sup>20</sup> Mâles. Bien que l'injection ait été faite sous la peau, et que, de ce fait, les courbes ne soient pas rigoureusement comparables à celles caractérisant les femelles, on constate avec netteté que les taux trouvés dans les divers organes sont relativement plus faibles que dans le cas précédent. En outre, aucun des organes examinés ne semble présenter d'affinité pour l'œstrogène, sauf la glande préputiale, dont les teneurs égalent celles du sang. On peut rapprocher de ce fait l'observation de GUTMAN et GUTMAN<sup>3</sup>, d'après laquelle cette glande représente chez les rongeurs, par sa richesse en phosphatase acide, une sorte d'équivalent de la prostate humaine. Les constatations ainsi acquises par une méthode physico-chimique nous ont conduit naturellement vers des essais thérapeutiques, par le bromotriphényléthylène, des cancers prostatiques rebelles au diéthylstilboestrol.

P. et R. DAUDEL, M. BERGER,  
NG. PH. BUU-HOI et A. LACASSAGNE

Institut du Radium et Collège de France, Paris, le  
17 février 1946.

<sup>1</sup> LACASSAGNE, C. R. Soc. de Biol. 133, 180 (1940).

<sup>2</sup> La faible durée de la vie moyenne du brome radioactif ne nous a pas permis de poursuivre nos mesures après 48 heures.

<sup>3</sup> GUTMAN et GUTMAN, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 39, 529 (1938).

### Summary

Radioactive  $\alpha$ -bromotriphenylethylen has been used to gain information upon the metabolism of synthetic oestrogenic substances. In female mice, high concentrations could be detected in the ovaries, uterus and mamma, especially when the experiments were performed on animals under full spontaneous oestrus. The male are characterized by an elective fixation of the oestrogen in the preputial glands.

### Zur Frage der Mesonenmassen

Die Arbeit von R. STEINMAURER, J. v. RÜLING<sup>1</sup>, bei der in 2300 m Höhe (Hafelekar bei Innsbruck) Aufnahmen von Kerntrümmern und Mesonen mit einer langsamen Nebelkammer gemacht wurden, ist mit einer ähnlichen Apparatur fortgesetzt worden. Die Nebelkammer war ebenfalls horizontal aufgestellt, hatte aber einen Durchmesser von nur 12 cm und wurde mit etwa 1 at Überdruck betrieben. Das Magnetfeld, erzeugt durch zwei Cu-Solenoiden, hatte je nach Stromstärke 1500 bis 1800 Örsted. Auf genaue Kenntnis des Drucks und der Feldstärke wurde größte Sorgfalt verwendet. Die Auslösung des Photoapparates erfolgte auch wieder von Hand, aber systematisch, ohne Auslese der Bahnen, so daß Angaben über die statistische Häufigkeit der Prozesse gemacht werden können.

In einer Versuchsreihe von ungefähr 900 Expansionen mit 3000 Aufnahmen wurden 8 meßbare Mesonenenden gefunden. Die daraus ermittelten Massen sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Sie wurden aus Krümmung und Reichweite bestimmt unter Benützung der Beziehungen zwischen  $H$ ,  $R$  und  $m$  von Mesonen und Protonen, nach der bei gleicher Geschwindigkeit beider Partikeln  $R_1:R_2 = M:m$  und  $H_{Q_1}:H_{Q_2} = M:m$  gilt und der Kurven von M. S. LIVINGSTONE, H. A. BETHE<sup>2</sup> für die Reichweite von Protonen in Luft. Die Krümmungen

Tabelle 1

Nr.	$m/m_0$	Vorzeichen	Krümmungsradius in cm	Feldstärke in Örsted	Bahnlänge in cm bei 760 mm	nat. Streuradius
1	$230 \pm 42$	+	21,2	1512	4,0	64
2	$200 \pm 35$	+	19,3	1625	5,0	63
3	$127 \pm 15$	+	14,0	1535	3,6	43
4	$125 \pm 30$	+	13,6	1535	3,8	42
5	$120 \pm 12$	—	29,2	1625	—	95
6	$115 \pm 20$	+	12,4	1695	3,6	42
7	$100 \pm 30$	+	11,7	1550	4,0	36
8	$90 \pm 15$	—	11,4	1580	5,4	36
9	$87 \pm 13$	—	11,1	1580	5,4	35

der meistens sehr dicken Bahnen werden nach dem von P. H. S. BLACKETT, R. B. BRODE<sup>3</sup> angegebenen Verfahren durch Mittelung der Meßpunkte der Bahnränder gemessen. Da sich die Krümmung theoretisch von Punkt zu Punkt ändert, messen wir entlang der Bahn

<sup>1</sup> R. STEINMAURER, J. v. RÜLING, Ber. Akad. Wien IIa, 151 (1942).

<sup>2</sup> M. S. LIVINGSTONE, H. A. BETHE, Rev. modern Phys. 9, 266 (1937).

<sup>3</sup> P. H. S. BLACKETT, R. B. BRODE, Proc. Roy. Soc. 154, 573 (1936).